

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Christiany Da Silveira Lima**

**TRATAMENTO DA DOENÇA DE GRAVES NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA**

**Belo Horizonte**

**2012**

**Christiany Da Silveira Lima**

**TRATAMENTO DA DOENÇA DE GRAVES NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA**

Monografia apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Endocrinologia  
Pediátrica do Departamento de  
Pediatria da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Minas Gerais

Orientadora : Vera Maria Alves Dias

**Belo Horizonte**

**2012**

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus pelo presente da vida, por sempre iluminar meu caminho e permitir que eu completasse mais uma fase na minha vida.

À Dra. Ivani e ao Dr. Chagas por todo o esforço e empenho em nos engrandecer com seus conhecimentos e assim tornar possível a conclusão do curso de Endocrinologia Pediátrica.

À Dra. Vera por todo seu apoio e disponibilidade na orientação deste trabalho.

À todos os preceptores que compõe a equipe de endocrinologia pediátrica por dedicar seu tempo e sua sabedoria para que nossa formação fosse um aprendizado de vida.

Ao Carlos Marden, meu marido, pelo apoio, paciência, e ajuda em mais um momento difícil.

Ao meus pais, grandes incentivadores, por tornar real este grande sonho.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Doença de Graves (DG) é a causa mais comum de hipertireoidismo em crianças. Está presente em cerca de 0,5% da população geral e afeta mais o sexo feminino na proporção de 5 a 10:1. A DG é uma doença autoimune que resulta da produção de autoanticorpos, antitireperoxidase (ATPO), antitireoglobulina (anti-TG) e anticorpos dirigidos contra o receptor de TSH, conhecidos como TRAb (*thyrotropin receptor antibody*). O principal Anticorpo responsável pela fisiopatologia da DG é o TRAb, podendo ser encontrados em 90% dos pacientes. O quadro clínico é geralmente insidioso e os sintomas podem ser sutis por vários meses. O diagnóstico laboratorial do hipertireoidismo é realizado pelo achado de supressão do TSH associado à elevação do T4 total, T4 livre e T3 total e livre, podendo haver alteração mais significativa dos níveis de T3 do que T4. Embora o diagnóstico da DG na infância e adolescência seja relativamente fácil, seu tratamento ainda é controverso. Dentre as opções estão: o uso de drogas antitireoidianas como metimazol (MTZ) ou propiltiouracil (PTU); a cirurgia e a radioterapia com radioiodo. **OBJETIVOS:** O objetivo deste trabalho é comparar a taxa de remissão e tempo de tratamento entre: radioiodo e as drogas antitireoidianas e avaliar a indicação do tratamento com radioiodo em crianças e adolescentes com DG. **CAUSUÍSTICAS E MÉTODOS:** Este trabalho foi realizado a partir da coleta de dados de prontuários das crianças e adolescentes com DG que foram acompanhadas no ambulatório São Vicente – Serviço de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Minas Gerais (UFMG) no período de agosto de 2010 a fevereiro de 2011. Foi avaliado um total de 20 crianças com faixa etária entre 4-16 anos. O método diagnóstico utilizado para DG foi Quimiluminescência para dosar TSH (0,6 – 5,4 mUI/L), T4 livre(0,7 – 1,5 ng/dl) e radioimunoensaio para dosar TRAB (até 10%). Neste estudo avaliamos: tempo de tratamento com as drogas antitireoidianas, motivo de suspensão do tratamento com as drogas antitireoidianas e remissão após os tratamentos (radioiodoterapia/ drogas antitireoidianas) através dos cálculos das médias, os desvios padrão e, quando possível, a comparação entre essas médias. **RESULTADOS:** Dos 20 prontuários analisados 14 (70%) eram do sexo feminino e 6 (30%) do sexo masculino. Todas as crianças iniciaram o tratamento com drogas antitireoidianas. Fizeram uso de MMZ 18(90%) e de PTU 3 (15%). A taxa de remissão após o uso das DAT foi de 30%. Uma criança apresentou reação adversa tanto com o MMZ (rash cutâneo) quanto com PTU (rash cutâneo); uma criança apresentou leucopenia após uso de PTU; uma criança com neutropenia após uso de MMZ. O tratamento com iodo radioativo ( $I^{131}$ ) foi indicado para 12 (60%) crianças. A dose média de  $I^{131}$  utilizada foi 10,67 mCi. Todas as crianças que fizeram uso de radioiodoterapia apresentaram remissão da DG. **CONCLUSÃO:** O tratamento da DG na infância e adolescência apresenta muitas controvérsias. A radioiodoterapia tem sido cada dia mais utilizada. Alguns estudos têm mostrado que essa terapêutica é segura para uso em crianças, porém são necessários estudos a longo prazo. As crianças não apresentam uma boa resposta terapêutica às DAT e ainda ficam expostas a riscos de efeitos adversos graves podendo muitas vezes ser letais e por fim, na maioria dos casos, acaba por ser necessário utilizar a radioiodoterapia.

**Palavras chaves:** Doença de Graves, radioiodoterapia, Drogas antitireoidianas.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism in children. It is present in about 0.5% of the general population and affects more females in the proportion of 5 to 10:1. DG is an autoimmune disease that results from the production of autoantibodies antitreperoxidase (ATPO) antithyroglobulin (anti-TG) and antibodies directed against the TSH receptor, known as TRAb (thyrotropin receptor antibody). The primary antibody responsible for the pathophysiology of DG is TRAb and it can be found in 90% of patients. The clinical presentation is usually insidious and the symptoms can be subtle for several months. The laboratory diagnosis of hyperthyroidism is performed by the finding of TSH suppression associated with elevation of total T4, free T4 and free T3 and free, and there may be more significant change in the levels of T3 than T4. Although the diagnosis of DG in childhood and adolescence is relatively easy, its treatment remains controversial. Among the options are: the use of antithyroid drugs like methimazole (MTZ) or propylthiouracil (PTU), surgery and radiotherapy with radioiodine. **OBJECTIVES:** The objective of this study is to compare the remission rate and duration of treatment for: radioiodine and antithyroid drugs and evaluate the indication of radioiodine treatment in children and adolescents with DG. **CAUSUÍSTICAS AND METHODS:** This study was conducted by collecting data from medical records of children and adolescents with GD who were followed in the clinic São Vicente – Serviço de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Minas Gerais (UFMG) from August 2010 to February 2011. We evaluated a total of 20 children aged between 4-16 years. The diagnostic method was used for DG Chemiluminescence TSH to dose (0.6 to 5.4 mIU / L), free T4 (0.7 - 1.5 ng / dl) and radioimmunoassay to quantitate JOB (up to 10%). We evaluated: duration of treatment with antithyroid drugs, the reason for suspending of treatment with antithyroid drug and remission after treatment (radioactive iodine / antithyroid drugs) by calculating the averages, standard deviations and, where possible, comparison between these averages. **RESULTS:** Of the 20 charts analyzed 14 (70%) were female and 6 (30%) were male. All children started treatment with antithyroid drugs. They have used MMZ 18 (90%) and PTU 3 (15%). The remission rate after the use of DAT was 30%. One patient had an adverse reaction to both the MMZ (skin rash) and with PTU (skin rash), one patient had leukopenia after PTU, a child with neutropenia after the use of MMZ. Treatment with radioactive iodine ( $I^{131}$ ) was nominated for 12 (60%) children. The mean dose of  $I^{131}$  used was 10.67 mCi. All children who used radioactive iodine therapy had remission of GD. **CONCLUSION:** Treatment of DG in childhood and adolescence presents many controversies. Radioiodine therapy has been increasingly used. Some studies have shown that this therapy is safe for use in children, but studies are needed in the long term. Children do not have a good therapeutic response to DAT and still exposed to risks of serious side effects and can often be lethal, and finally, in most cases, turns out to be necessary to use the radioiodine.

**Keywords:** Graves' disease, radioiodine, antithyroid drugs.



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 - sala 533  
Belo Horizonte - MG - C.P. 36.139-100  
Fone: (031) 3409.9641 - FAX: (31) 3409.9640  
Site: www.ufmg.br



UFMG

ATA DA DEFESA DE MONOGRAFIA de **CHRISTIANY DA SILVEIRA LIMA** nº de registro 2010660514. No dia **vinte e nove de novembro de dois mil e onze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a Comissão Examinadora indicada pela Coordenação do Curso de Especialização em Endocrinologia Pediátrica, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"TRATAMENTO DA DOENÇA DE GRAVES NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA"**, requisito final para a obtenção do Grau de Especialista em Endocrinologia Pediátrica, pelo Curso de Especialização em Endocrinologia Pediátrica. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof.<sup>a</sup> Vera Maria Alves Dias, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. <sup>a</sup> Vera Maria Alves Dias/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Dr. <sup>a</sup> Juni Carvalho Castro	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Dr. <sup>o</sup> Antônio José das Chagas	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovada recebendo a nota final de 100 pontos.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 29 de novembro de 2011.

Prof.<sup>a</sup> Vera Maria Alves Dias/ Orientadora [Assinatura]  
 Dr.<sup>a</sup> Juni Carvalho Castro [Assinatura]  
 Dr.<sup>o</sup> Antônio José das Chagas [Assinatura]  
 Prof.<sup>a</sup> Ivani Novato Silva/ Coordenadora [Assinatura]

**Prof.<sup>a</sup> Ivani Novato Silva**  
 Coordenadora do Curso de Especialização  
 em Endocrinologia Pediátrica  
 Faculdade de Medicina - UFMG

Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

**CONFERE COM ORIGINAL**  
 Centro de Pós-Graduação  
 Faculdade de Medicina - UFMG

## SUMÁRIO

<b>1 Introdução .....</b>	<b>8</b>
<b>2 Objetivo .....</b>	<b>10</b>
<b>3 Causuísticas e métodos.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1 Análise Estatística .....</b>	<b>11</b>
<b>4 Resultados .....</b>	<b>12</b>
<b>5 Discussão .....</b>	<b>16</b>
<b>6 Conclusão .....</b>	<b>21</b>
<b>7 Referências Bibliográficas .....</b>	<b>22</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Graves (DG) é a causa mais comum de hipertireoidismo em crianças (1,2,3,4,5). Está presente em cerca de 0,5% da população geral e representa 50 a 80% das causas de hipertireoidismo (3). Afeta mais o sexo feminino que o masculino na proporção de 5 a 10:1 (3,6). Sua prevalência é baixa antes dos 5 anos, mas aumenta na puberdade, com um pico entre 11 e 15 anos de vida (1).

A DG é uma doença autoimune que resulta da produção de autoanticorpos tais como: anticorpo anti-peroxidase (anti-TPO), anticorpo anti-tireoglobulina (anti-TG) e principalmente de anticorpos dirigidos contra o receptor do TSH, conhecidos como TRAb (Thyrotropin receptor antibody). Estes últimos mimetizam os efeitos do TSH nas células foliculares da tireóide estimulando a produção excessiva de T3 e T4 e a hiperplasia da glândula (1,2,3,4).

O quadro clínico é geralmente insidioso e os sintomas podem ser sutis por vários meses. Em geral, em pré-puberes a duração dos sintomas antes do diagnóstico é mais longa do que em pacientes adolescentes (1,3,4,10). As alterações de comportamento são mais frequentes na criança que no adulto e incluem irritabilidade, nervosismo, alteração de conduta, inquietude e diminuição do rendimento escolar (1,4,10,13).

O diagnóstico laboratorial do hipertireoidismo é a supressão do TSH concomitante à elevação do T4 total, T4 livre e T3, podendo haver alteração mais significativa no T3 do que no T4. Os TRAb são encontrados em 95% dos pacientes não tratados enquanto os anticorpos anti-TPO e anti-TG encontram-se elevados em cerca de 80% das crianças, mas seus títulos séricos costumam ser inferiores àqueles

observados na Tireoidite de Hashimoto (3,1). Os níveis de TRAbs são diminuídos pelo tratamento da doença e, quando persistem, podem predizer uma recidiva (2).

Embora o diagnóstico da DG na infância e adolescência seja relativamente fácil, seu tratamento ainda é muito controverso. Temos as drogas antitireoidianas (DAT): Metimazol (MMZ) e Propiltiouracil (PTU), porém a incidência de efeitos adversos nessa faixa etária é maior que nos adultos (6), girando em torno de 5 a 32% e costumam ocorrer mais frequentemente nos primeiros meses de uso das drogas (4). Os efeitos adversos vão desde reações inespecíficas, leves como: rash cutâneo, náuseas, cefaléia, artralgias ou febre, até sintomas mais graves que incluem hepatites, vasculite, púrpuras fulminans e agranulocitose (4,10). Alguns pacientes chegaram a apresentar, geralmente em uso de PTU, púrpura, esplenomegalia e granulocitopenia. Estas manifestações em alguns casos podem ser graves evoluindo com glomerulonefrite e envolvimento pulmonar(4). A cirurgia é a terapia mais antiga para a DG (6,14). Poucos autores recomendam a cirurgia como primeira escolha (6). Os efeitos benéficos do tratamento cirúrgico da DG na infância e adolescência devem ser cuidadosamente analisados frente aos riscos das complicações possíveis inerentes ao ato cirúrgico, em especial em serviços com menor experiência nessa faixa etária (6). Outra opção terapêutica é a radioterapia com I<sup>131</sup>. A utilização desta opção terapêutica vem crescendo nos últimos anos. Com doses adequadas ocorre o desenvolvimento do hipotireoidismo em cerca de 90% dos casos num período de 3 a 6 meses. A prevalência de efeitos adversos é bem menor quando comparado a cirurgia (6).

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo deste trabalho é comparar a taxa de remissão e tempo de tratamento entre: radioiodo e as drogas antitireoidianas e avaliar a indicação do tratamento com radioiodo em crianças e adolescentes com DG.

### **3 CAUSUÍSTICAS E MÉTODOS**

Este trabalho foi realizado a partir da coleta de dados de prontuários das crianças e adolescentes com DG que foram acompanhadas no ambulatório São Vicente – Serviço de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Minas Gerais (UFMG) no período de agosto de 2010 a fevereiro de 2011. Foi avaliado um total de 20 crianças com faixa etária entre 4-16 anos. O método diagnóstico utilizado para DG foi Quimiluminescência para dosar TSH (0,6 – 5,4 mUI/L), T4 livre(0,7 – 1,5 ng/dl) e radioimunoensaio para dosar TRAB (até 10%). Neste estudo avaliamos: tempo de tratamento com as drogas antitireoidianas, motivo de suspensão do tratamento com as drogas antitireoidianas e remissão após os tratamentos (radioiodoterapia/ drogas antitireoidianas) através dos cálculos das médias, os desvios padrão e, quando possível, a comparação entre essas médias.

#### **3.1 ANÁLISES ESTATÍSTICA**

Para a análise estatística deste estudo foram utilizados: médias com desvio padrão; Teste de Mann Whitney para comparação de dois grupos independentes; Teste Kruskal Wallis para comparação de grupos independentes; Teste qui-quadrado de Pearson para análise de associação entre as variáveis do estudo. Os dados foram digitados no Excel e analisados através do “software” estatístico utilizado foi o SPSS versão 13.0.

## 4 RESULTADOS

As variáveis estudadas das 20 crianças com Doença de Graves pertencentes ao ambulatório São Vicente – serviço de endocrinologia da faculdade de medicina de Minas Gerais (UFMG) estão mostradas na Tabela 1.

Dos 20 prontuários analisados 14 (70%) eram do sexo feminino e 6 (30%) do sexo masculino. Em 6 (31,6%) crianças apresentam historia familiar positiva para tireoideopatias, 13 (68,4%) negativa e em 1 prontuário não havia relato sobre historia familiar. As faixas etárias ao diagnóstico foram de: 7 (36,8%) entre 4-9 anos, 7 (36,8%) entre 10-13 anos e 5 (26,4%) maior ou igual a 14 anos. Em um dos prontuários não foi possível identificar a idade da criança ao diagnóstico. Os valores médios dos exames laboratoriais ao diagnóstico foram de: TSH: 0,3  $\mu$ Ui/l, T4L: 11,2 ng/dl, TRAB: 77,67%. A síndrome de Down estava presente em 3 (15%) das 20 crianças avaliadas pelo estudo.

Todas as crianças iniciaram o tratamento com drogas antitireoidianas. Fizeram uso de MMZ 18(90%) e de PTU 3 (15%)(Tabela 2), sendo que uma criança fez uso das duas drogas. O tempo médio de uso das DAT foi de  $49,79 \pm 42,32$  meses (3,85 anos), tendo sido de 4 meses o menor tempo de tratamento, devido ao desencadeamento de reação adversa às duas drogas e de 14 anos o maior tempo de tratamento com as DAT.

TABELA 1: Características clínicas e laboratoriais da casuística estudada

<b>Variável</b>	<b>n (%)</b>
<b>Gênero</b>	
Masculino	6 (30,0)
Feminino	14 (70,0)
<b>Total</b>	<b>20(100%)</b>
<b>Faixa etária</b>	
4 a 9 anos	7 (36,8)
10 a 13 anos	7 (36,8)
>=14 anos	5 (26,4)
<b>Total</b>	<b>19(100%)</b>
<b>História familiar</b>	
Sim	6 (31,6)
Não	13 (68,4)
<b>Total</b>	<b>19(*)</b>
<b>Síndrome de Down</b>	
Sim	3 (15,0)
Não	17 (85,0)
Total	20
<b>TSH (média±desvio-padrão)</b>	<b>0,030±0,044</b>
<b>T4L (média±desvio-padrão)</b>	<b>11,22±9,73</b>
<b>TRAB % (média±desvio-padrão)</b>	<b>77,67±26,87</b>

\* E um prontuário não havia relato de história familiar

TABELA 2: Utilização das drogas antitireoidianas (MTZ) e (PTU), consequência e adesão ao tratamento.

Drogas n(%)	Utilizaram	Consequências		do Má Aderência	Valor-p
		tratamento			
		Reação Adversa	Ausência de remissão		
<b>Metimazol (MTZ)</b>					
Sim	18 (90,0)	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (0,0)	1,000
Não	2 (10,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	(1)*
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	
<b>Propiltiuracil (PTU)</b>					
Sim	3 (15,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1,000
Não	17 (85,0)	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)	(1)*
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	

\*1- O teste estatístico utilizado na tabela 2 (avaliação das consequências de tratamento e má aderência) foi o Qui-quadrado de Pearson exato devido a violação da regra de Cochran.

A taxa de remissão após o uso das DAT foi de 30% (algumas crianças ainda estão em acompanhamento). Uma criança apresentou reação adversa tanto com o MMZ (rash cutâneo) quanto com PTU (rash cutâneo); uma criança apresentou leucopenia após uso de PTU; uma criança com neutropenia após uso de MMZ.

O tratamento com iodo radioativo ( $I^{131}$ ) foi indicado para 12 (60%) crianças. Em 3 devido reação adversa, 2 devido má aderência ao uso de DAT, 6 devido a ausência

de remissão, uma dessas crianças já chegou em nosso serviço com indicação do uso de radioiodoterapia (Tabela 3). A dose média de  $I^{131}$  utilizada foi 10,67 mCi, em 2 crianças a dose de 8mCi, 2 crianças a dose de 10mCi e 5 crianças a dose de 12mCi. Não foi relatada em 3 prontuários a dose de radioiodo utilizada. Duas crianças necessitaram de uma segunda dose de radioiodo (8mCi e de 12mCi).

TABELA 3: Indicações de radioiodoterapia.

<b>Indicação do Iodo<sup>131</sup></b>	<b>n (%)</b>
Reação adversa	3 (27,3)
Má aderência	2 (18,2)
Ausência de remissão	6 (54,5)
<b>Total</b>	<b>11*</b>

\*1 criança perdeu acompanhamento por 2 anos e retornou já aguardando a realização do Iodo<sup>131</sup>

Todas as crianças que fizeram uso de radioiodoterapia apresentaram remissão da DG. Cinco crianças apresentaram remissão da DG após uso de MMZ. Uma criança aguarda o uso do Iodo e outras duas ainda estão em uso de MMZ em acompanhamento.

## 5 DISCUSSÃO

O tratamento da DG em crianças e adolescentes ainda é bastante controverso.

As drogas antitireoidianas, MMZ e PTU, pertencem à classe das tionamidas e têm sido utilizadas no tratamento da DG há mais de 50 anos e ainda hoje é considerada como de primeira linha pela maioria dos autores (5,10,13). As tionamidas bloqueiam a síntese dos hormônios tireoidianos porque inibem a oxidação e a organificação do iodeto tireoidiano, exercendo também um efeito supressivo sobre o sistema imune. O PTU apresenta um mecanismo de ação adicional que consiste na redução da conversão de T4 para T3 através da inibição da deiodinase tipo 1, enzima presente nos tecidos periféricos e na tireóide (5). A duração do tratamento é variável, mas em geral preconiza-se um período mínimo de 2 anos. A taxa de remissão (definida como mais de 1 ano em eutireoidismo) é muito baixa, da ordem de 25% após 2 anos de tratamento (4,12,13) e de 50% após 5 anos de uso das drogas. A remissão em crianças pré-púberes é mais rara comparada com pacientes já na puberdade (4). Ainda não há estudos que definam o tempo máximo de uso das DAT nas crianças (13).

Os efeitos adversos das tionamidas são bem mais freqüentes em crianças do que em adultos. O MMZ pode ser associado a um risco de 19% de desenvolver reação adversa (8), das quais as mais comuns são: rash cutâneo e artralgia (8,13), seguidas de linfopenia, neutropenia, síndrome de Stevens-Johnson, hepatites e vasculite (4,8,12,13). Os efeitos mais graves foram observados quando utilizadas doses elevadas maiores que 30mg de MMZ e parece não existir dose dependência com o PTU (4,7,8). O PTU está relacionado com o risco de lesão hepática grave em 1: 2000 a 4000 crianças, podendo ser algumas vezes rapidamente progressivas com

pequenas chances de reversibilidade e levar à morte, em decorrência desse efeito colateral grave, o uso do PTU está sendo contraindicado na infância(7). Este também apresenta risco maior que MMZ de apresentar anticorpos anticitoplasmático de neutrófilo (ANCA) e vasculite. O PTU e MMZ apresentam taxas comparáveis em relação ao risco de agranulocitose, por isso recomenda-se realização de hemograma antes do início das drogas antitireoidianas e durante o tratamento quando for encontrada faringite, febre e outros sinais e sintomas de infecção (4,7,10). Neste estudo só foram observados os efeitos colaterais: rash cutâneo e neutropenia com MMZ e com o PTU rash cutâneo e leucopenia.

O iodo radioativo foi empregado pela primeira vez em 1941 em *Massachusetts general hospital*, quando *Hertz e Roberts* trataram pacientes adultos com hipertireoidismo. Esta forma de tratamento já vem sendo utilizada há aproximadamente 60 anos em adultos e sendo considerado de fácil administração, efeito rápido, e de baixo custo (5). O tratamento com  $I^{131}$  produz uma tireoidite intensa secundária a radiação, seguida por progressiva fibrose intersticial e atrofia glandular, resultando em destruição da capacidade de síntese da glândula tireóide, geralmente dentro das duas primeiras semanas após  $I^{131}$  e pode acarretar, raramente crise tireotóxica. Além disso, o tratamento com  $I^{131}$  pode induzir a alterações de resposta imune aos antígenos tireoidianos, inicial e tardia. Inicialmente ocorre morte das células tireoidianas e liberação de antígenos na circulação, associada com elevação das imunoglobulinas e na imunorreatividade celular contra o receptor do TSH. Posteriormente pode ocorrer ablação de todo o tecido tireoidiano e a conseqüente ausência de antígenos tireoidianos o que levaria a redução da autoimunidade (5). As DAT devem ser suspensas 7-10 dias antes da radioiodoterapia (10,13). A dose de iodo retido na tireóide depende do tamanho da

glândula e da atividade da doença. A dose do radioiodo a ser administrada pode ser calculada levando-se em consideração o tamanho da glândula e a captação do iodo pela mesma, usando uma fórmula padrão [dose ( $\mu\text{Ci}$ )=  $\mu\text{Ci}$  de  $\text{I}^{131}$ / gramas de tireóide x peso estimado da tireóide/ captação do radioiodo em 24hs]ou em doses fixas de 10 a 15mCi, de acordo com o volume do bócio. A meia vida efetiva do radioiodo é de 7 dias, assim, após 5 semanas de tratamento, menos de 1% da dose administrada permanece na tireóide(6).

Em nosso estudo a dose de  $\text{I}^{131}$  utilizada foi de 8-12 mCi de acordo com o centro de radiologia onde foi realizado o tratamento. A eficácia da terapia com radioiodo é dose dependente e alcança altas taxas de remissão (6). A tireóide diminui de tamanho cerca de 6 a 8 semanas após administração do radioiodo, um processo que pode durar até 18 semanas. A segunda dose pode ser administrada num período de 6 meses após o tratamento inicial ou eventualmente mais tarde. Neste estudo, duas crianças apresentaram necessidade de uma segunda dose para remissão da doença. Assim como em adultos o tratamento medicamentoso antes da administração do radioiodo na infância e adolescência geralmente não é necessário, podendo-se usar apenas bloqueador  $\beta$ -adrenérgico. Entretanto alguns autores preferem fazer uso do tratamento com DAT algumas semanas antes do radioiodo, suspendê-lo uma semana antes da administração e reintroduzi-las após o uso do  $\text{I}^{131}$ . A razão para o uso prévio é baseado na possibilidade da exacerbação da exoftalmopatia após o uso do  $\text{I}^{131}$ , complicação pouco freqüente na infância. Tal medida também poderia levar diminuição do estoque de hormônio tireoidiano, o que reduziria o risco de agravamento da tireotoxicose pela tireoidite induzida pelo  $\text{I}^{131}$ . (6,9).

Raros efeitos colaterais têm sido relatados com radioiodoterapia em crianças com DG. Dor cervical, edema e náuseas são menos freqüentes que nos adultos. Hipo ou hiperparatireoidismo são raros e transitórios e resultam de um efeito direto da exposição à radiação das glândulas paratireóide(9). Neste estudo não foi relatado nenhum efeito colateral pós I<sup>131</sup>.

Existem poucos relatos na literatura sobre o uso do I<sup>131</sup> em crianças muito jovens, sendo a mais jovem com 1 ano de idade (6). Estudos após o acidente de Chernobyl mostraram que o câncer de tireóide ocorreu em maior número em crianças que tinham menos de 1 ano de idade (6). Extensos estudos de japoneses sobreviventes da bomba atômica, filhos de gestantes expostas à radiação e de pacientes que apresentaram câncer após contato com radiação abdominal durante a infância e adolescência, não apresentaram resultados estatisticamente significantes (11,14). Deve ser enfatizada a necessidade de se usar dose suficientemente alta de I<sup>131</sup> para que ocorra ablação total da glândula e, desse modo, diminua o risco de carcinogênese induzida pelo I<sup>131</sup> (6,14). Estudos avaliando o uso de altas doses de I<sup>131</sup> para o tratamento de hipertireoidismo em aproximadamente 1000 crianças e adolescentes, durante seguimento de 5-15 anos, não demonstraram aumento na incidência de leucemia, câncer de tireóide, ou outras malignidades (9,14). Entretanto, deve ser lembrado que os tumores associados à irradiação aparecem 10-20 anos após exposição, devendo ser feito seguimento prolongado das crianças expostas ao radioisótopo (4,10). Na casuística estudada não foi documentada a ocorrência de neoplasias decorrente do uso do I<sup>131</sup>, mas é importante que estes pacientes sejam seguidos por um tempo mais prolongado. Em adultos, o uso de radioiodo nos últimos 50 anos não mostrou aumento da incidência de câncer de tireóide, leucemias, diminuição da fertilidade, lesão de células germinativas ou

anomalias congênitas na prole de pacientes tratados durante a infância (9). Alguns estudos mostraram que a incidência de câncer de tireóide após 20 anos de tratamento é maior em pacientes tratados com DAT (1/132 pacientes tratados) do que com I<sup>131</sup> (1/783 pacientes tratados) (4,9).

O tratamento cirúrgico está associado com alta taxa de cura (80-90%) (4,5,6) e taxa de mortalidade em torno de 0,08% (4,6), porém é considerado um procedimento complexo nessa faixa etária, podendo levar a complicações como hemorragias, hipoparatiroidismo, lesão dos nervos laríngeo recorrentes (disfonia), ou até mesmo morte (4,5). Os índices de complicações são diretamente proporcionais a experiência da equipe em crianças (6,14). A indicação cirúrgica deve então ser reservada para crianças com bólios volumosos e quadro de tireotoxicose grave (4,5,10,14). Neste estudo, não foi utilizado o tratamento cirúrgico, considerando que nenhum dos pacientes apresentava bólio volumoso.

## **6 CONCLUSÃO**

Neste estudo, 100% dos pacientes que usaram I<sup>131</sup> tiveram remissão e 62,5% dos pacientes que usaram DAT tiveram remissão, sendo esta diferença foi significativa.

Os resultados encontrados enfatizam a indicação do uso de radioiodo como tratamento de escolha para crianças maiores de 5 anos, com o qual se atinge altas taxas de remissão.

É necessário estudos em longo prazo para que se possa definir a incidência real de neoplasia de tireóide e de outros possíveis efeitos colaterais da radioiodoterapia em crianças e adolescentes.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SPERLING, Mark A. **Pediatric Endocrinology**. 3º edição Philadelphia: Elsevier, 2008.
2. KRONENBERG, H. et al. **Williams: Tratado de Endocrinologia**. Tradução da 11º edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
3. DAMIANI, Durval. **Endocrinologia na Prática Pediátrica**. 2º edição. Barueri, SP: Manole, 2011.
4. ROMULO, S. et al **Tratamento do Hipertireoidismo na Infância e Adolescência**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v.45, n.1, jan./fev. 2001
5. ANDRADE, V.A.; GROSS, J.L.;MAIA, A.L. **Tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v.45, n.6, Dez. 2001
6. MONTE, O.; CALLIARI, L.E.P.; LONGUI, C. **Utilização do I<sup>131</sup> no Tratamento da Doença de Basedow-Graves na Infância e Adolescência**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 48, n.1, Fev. 2004.
7. RIVKEES, Scott. A.; MATTISON, Donald. R. **Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use**. J Pediatric Endocrinology, USA, v. 2009.
8. RIVKEES, Scott. A.; STEPHENSON, K.; DINAUER C. **Adverse Events Associated with Methimazole Therapy of Graves' Disease in Children**. J Pediatric Endocrinology, USA, v. 2010.

9. RIVKEES, Scott. A.; SKLAR, C.; FREEMARK, M. **The Management of Graves' Disease in Children, with Special Emphasis on Radioiodine Treatment.** J clin Endocrinol and Metab, USA, v.83, n.11, oct. 2007.
10. KAGUELIDOU, F.; CAREL, J.C.; LÉGER, J. **Graves' Disease in Childhood: Advances in Management with Antithyroid Drug Therapy.** Hormone Research, jun. 2009.
11. CHAO, M. et al. **Radioiodine Treatment for Pediatric Hyperthyroid Graves' Disease.** Eur J Pediatric, may. 2009.
12. CHEETHAM, T. D. et al. **Radioiodine treatment of Graves' Disease in Young People.** Hormone Research, UK, jan. 1998.
13. BAUER, A. J. **Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: when is Definitive Therapy Warranted?** J Clin Endocrinol Metab, Philadelphia, mach. 2011.
14. RIVKEES, Scott. A.; Dinauer, C. **An Optimal Treatment for Pediatric Graves' Disease is Radioiodine.** J Clin Endocrinol Metab, USA, may. 2010.

